

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POST GRADO

**Comparación de las características
clínicas de la enfermedad coronaria aguda,
según sexo femenino o masculino en los
pacientes del servicio de cardiología del
Hospital D.A. Carrión entre los años 2000
al 2004**

TESIS Para optar el Título de: CARDIOLOGO

AUTOR

HECTOR MOLINA CALLE

LIMA – PERÚ 2004

INFORME FINAL

- I. **TITULO:** “COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD CORONARIA AGUDA, SEGÚN SEXO FEMENINO Ó MASCULINO, EN LOS PACIENTES DEL SERVICIO DE CARDIOLOGÍA DEL HOSPITAL DANIEL ALCIDES CARRION, ENTRE LOS AÑOS 2000 AL 2004”.

- II. **AUTOR:** HECTOR EDUARDO MOLINA CALLE.
ASESOR: DR. DELMIRO ESCOBEDO SÁNCHEZ.

- III. **RESUMEN:** La enfermedad coronaria es la principal causa de mortalidad en la población adulta, alrededor del mundo y en el Perú. Las mujeres representan un grupo de especial interés, con características fisiopatológicas y clínicas propias. Se planteó un estudio de tipo epidemiológico, comparativo, transversal y retrospectivo; en el que se estudiaron todos los casos de enfermedad coronaria aguda (ECA) admitidos al servicio de cardiología del Hospital Carrión entre los años 2000 al 2004. En total se revisaron 524 epicrisis con este diagnóstico, se excluyeron 8, y quedaron 516 pacientes para el análisis. 202 eran mujeres (39.1%) y 314 eran hombres (60.9). La edad de presentación media fue de 64+/-14.3 años en las mujeres y de 58 +/-13.4 años para los hombres con una $p < 0.01$. El diagnóstico de ingreso fue en las mujeres IMA STE en un 18.8%, IMA StnE en un 21.8% y angina inestable (AI) en un 59.4%; los valores respectivos para los hombres fueron 45.9% ($p < 0.01$), 21.7% ($p > 0.1$) y 33.1% ($p < 0.01$). En cuanto a la presencia de factores de riesgo para EC, la prevalencia de HTA fue de 77.2% para las mujeres vs. 49% para

los hombres ($p < 0.01$); diabetes mellitus 36.6% vs. 21.7% ($p < 0.01$); dislipidemia 46.5% vs. 38.9% (p no significativa); tabaquismo 14.8% y 42.9% respectivamente ($p < 0.001$) y de síndrome metabólico (SM) 55.4% en las mujeres y 51.6% en los hombres ($p > 0.1$). Entre las mujeres con ECA un 9.9% tenían antecedente de uso de terapia de reemplazo hormonal (TRH). Respecto al destino de hospitalización inicial se observó que las mujeres fueron internadas en cuidados intensivos en un 49.5% vs. 68.1% en el caso de los hombres, con diferencia significativa. El síntoma de presentación fue dolor torácico típico en un 48.5% en las mujeres y 73.2% en los hombres ($p < 0.01$); dolor torácico atípico en un 32.7% y 13.4% respectivamente ($p < 0.01$); disnea 10.9% vs. 5.1% ($p < 0.05$) y otros síntomas en un 7.9% y 8.3% para mujeres y hombres ($p > 0.1$). Se registraron complicaciones durante la hospitalización en un 10.9% en las mujeres y 12.7% en los hombres, sin diferencia significativa. Se concluye que existen importantes diferencias en las características clínicas de la ECA entre los hombres y las mujeres del grupo de estudio.

IV. INTRODUCCIÓN:

La enfermedad coronaria es la principal causa de mortalidad en la población adulta, alrededor del mundo y en el Perú. Las mujeres representan un grupo de especial interés, con características fisiopatológicas y clínicas propias. En general la EC es también la primera causa de mortalidad entre las mujeres, aunque la sociedad no lo percibe así.

Las características fisiopatológicas peculiares de la EC en la mujer han sido ampliamente señaladas, debiendo resaltarse que en ellas predominan los fenómenos vaso espásticos más que oclusivos, y que sus accidentes de placa son más de tipo fisura que ruptura. Además de agregarse a ello el efecto protector del endotelio que confieren los estrógenos durante la vida fértil de la mujer. Todo esto redunda en una presentación clínica de la EC diferente con respecto al hombre.

Todos los estudios demuestran que las mujeres debutan con un fenómeno coronario a edad más tardía que el hombre, por lo tanto cuando este se presenta la mujer está en una condición fisiológica más desventajosa por lo que algunos han encontrado que la mortalidad inmediata y tardía después de un infarto de miocardio es mas elevada en el sexo femenino; En cuanto a la forma de presentación en si de la ECA se ha señalado que en los hombres se presentan en proporción semejante el IMA Q, el IMA no Q y la angina inestable (AI); en la mujer predominan los casos de AI como presentación inicial.

Respecto a los síntomas de presentación se ha señalado que a pesar de ser el dolor torácico típico (DTT) la forma más importante de presentación en ambos sexos, el dolor torácico atípico (DTA) tiene una gran frecuencia en las mujeres

como síntomas inicial, así como la disnea y otros síntomas; como los mareos, palpitaciones y pérdida de conciencia. Lo que hace más elusivo el diagnóstico de la ECA en la mujer que se presenta al departamento de emergencia. Y desprendido de esto último resulta el hecho señalado por otros autores que las mujeres con ECA que ingresan a las instituciones de salud tienen menos oportunidad de ser admitidas en una sala de cuidados intensivos y ser sometidas a procedimientos invasivos.

Respecto a la presencia de factores de riesgo, la literatura señala que las mujeres al momento de presentar un episodio de ECA sufren más de HTA, más diabetes (DM), tienen más veces el antecedente de dislipidemia y menos tabaquismo. La presencia de síndrome metabólico (definida según los criterios de la ATP III) es más frecuente en la mujer que en el hombre. Además se considera el uso de terapia de reemplazo hormonal (TRH) como potencialmente ligado a la mayor ocurrencia de eventos coronarios.

V. MATERIAL Y METODOS:

V.1. POBLACIÓN:

Se revisaron las epicrisis de todos los pacientes admitidos al servicio de cardiología del Hospital Daniel Alcides Carrión del Callao, entre los años 2000 al 2004, tomándose en cuenta para el análisis solo aquellos en los que no se haya encontrado otro diagnóstico que tenga mayor relevancia en el paciente, y que convierta por lo tanto el diagnóstico de ECA en un diagnóstico secundario.

V.2. METODOS:

Se recolectaron los datos tomados de las epicrisis en una ficha preparada para tal propósito, los datos recolectados fueron luego vaciados en una hoja de cálculo Excel para Windows 98, donde se realizaron los cálculos de frecuencias y porcentajes. Posteriormente se procedió a calcular las medias y desviaciones estándar (\pm DE) de las variables cuantitativas que tenían una distribución normal y la mediana para las variables con distribución no normal. Para realizar las comparaciones de las medias se utilizó la prueba T de student y para las medianas se usó la U de Mann-Whitney. Para las variables categóricas se calcularon frecuencias y porcentajes y se realizaron las comparaciones construyendo tablas de contingencia de 2 por 2; estas posteriormente se analizaron mediante una prueba chi cuadrado. Todos los análisis estadísticos se hicieron mediante el paquete SPSS 12.0 para Windows 98.

Para todos los casos, y dada la relativamente pequeña cantidad de población estudiada se consideró un nivel de significancia menor de 0.01 para considerar que existía una diferencia considerable entre hombres y mujeres.

VI. RESULTADOS.

VI.1. POBLACIÓN:

Se revisaron 524 epicrisis que correspondían al diagnóstico de ECA desde Enero del 2000 hasta Septiembre del 2004, se excluyeron 8 casos por encontrarse que tenían otros diagnósticos que ponían en un lugar secundario el diagnóstico de ECA, tal como Estenosis aórtica severa sintomática (con angina secundaria), 2 casos; ó arritmias primarias ventriculares y supraventriculares, 4 casos; y dos casos de dolor torácico traumático. De los 516 pacientes restantes analizados, 202 eran mujeres (39.1%) y 314 fueron hombres (60.9%). La media de la edad fue de 64 \pm 14.3 años en las mujeres y de 58 \pm 13.4 en los hombres; la diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa. Estos datos se presentan en la figura 1.

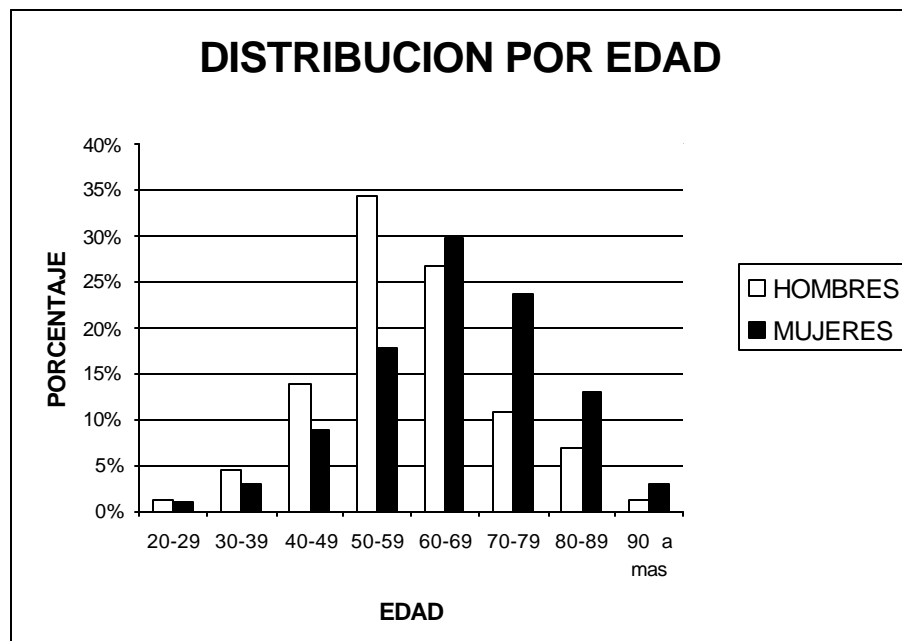


FIGURA 1: Distribución por edad de la población estudiada (n=516). La media para las mujeres fue de 64 \pm 14.3 años para las mujeres y de 58 \pm 13.4 años para los hombres. Se observa una distribución normal en ambos casos con una diferencia significativa entre medias ($p<0.01$).

VI.2. FACTORES DE RIESGO Y ESCOR DE RIESGO CORONARIO:

Se encontraron los antecedentes de HTA, DM, dislipidemia, tabaquismo y presencia de SM en mujeres en un 77.2%, 36.6%, 46.5%, 14.6% y 55.4% respectivamente. Los porcentajes para los hombres fueron de 49%, 21.7%, 38.8%, 52.9% y 51.6%. hubo una diferencia significativa en la prevalencia de HTA, DM y tabaquismo; no hubo diferencia en la presencia de dislipidemia y SM. Resultados en la figura 2.

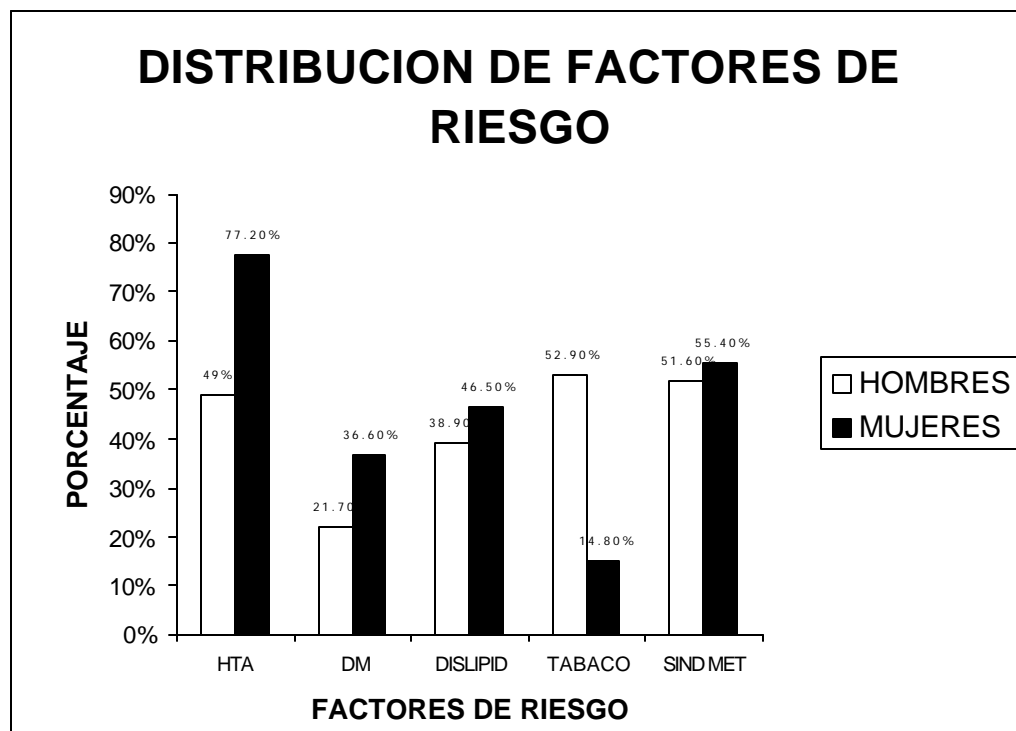


FIGURA 2: Distribución por factores de riesgo. Se muestran los porcentajes para cada caso. $P < 0.01$ para HTA, DM y tabaquismo; $p > 0.05$ para dislipidemia y $p > 0.1$ para tabaquismo.

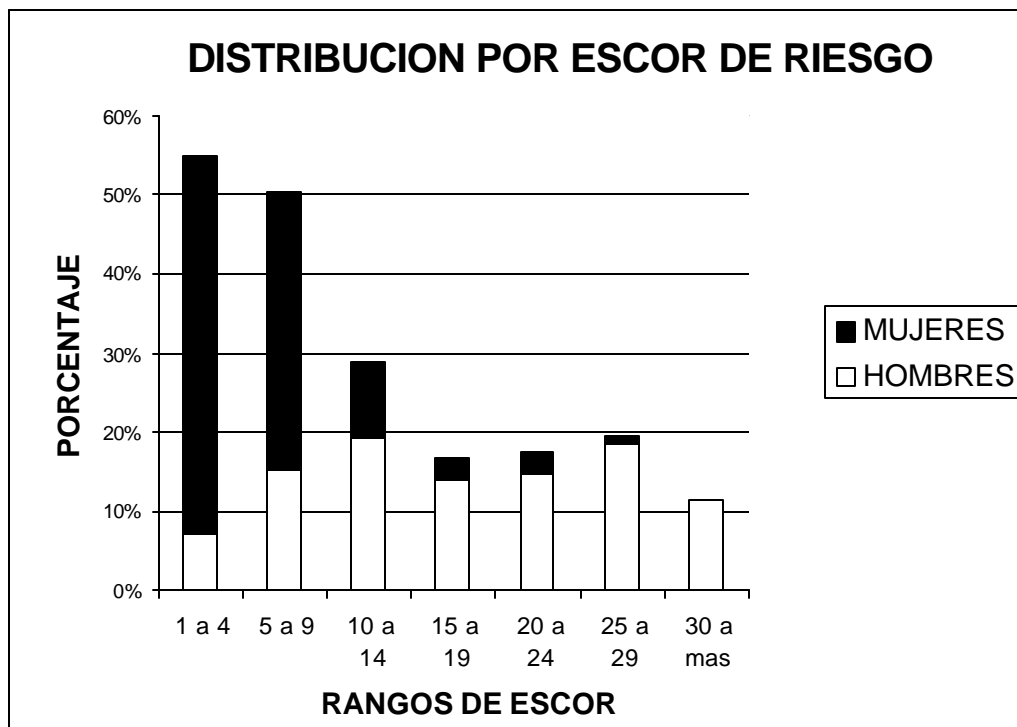


FIGURA 3: Distribución por escore de riesgo coronario. Calculado según las tablas de riesgo de la ATP III. Distribución no normal para ambos casos; con una mediana de 5% para las mujeres y 17% para los hombres; $p < 0.001$.

VI.3. USO DE TRH:

Entre las mujeres analizadas se encontró el antecedente de uso de TRH, por lo menos una vez, en un 9.9% (20 casos). No se especificó el tipo de terapia de sustitución usada ni el tiempo.

VI.4. DIAGNOSTICO DE INGRESO:

Considerando tres posibles diagnósticos de ingreso para los casos de ECA, se encontró el diagnóstico de IMA STE en un 18.8% de las mujeres y un 45.9% de los hombres ($p<0.01$). El diagnóstico de IMA nSTE fue hecho en un 21.8% de las mujeres y un 21.7% de los hombres, sin diferencia estadística. Los casos de angina inestable se dieron en un 59.4% de las mujeres y un 33.1% de los hombres ($p<0.01$). Los resultados para cada sexo se muestran en la figura 4.

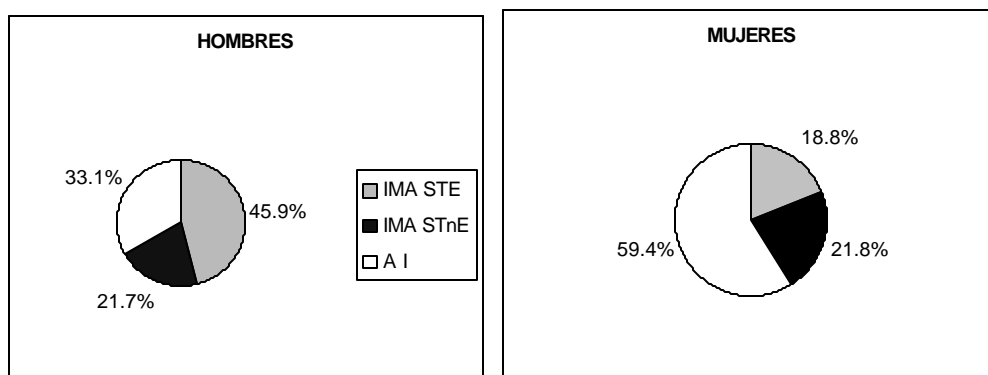


FIGURA 4: Distribución por diagnostico de ingreso. IMA STE $p<0.01$, IMA nSTE $P>0.1$ y AI $p<0.01$.

VI.5. DESTINO INICIAL DESPUÉS DEL INGRESO:

Se consideró dos alternativas posibles, la hospitalización en cuidados intensivos/intermedios; y la hospitalización en piso de cardiología ó medicina. Las mujeres fueron internadas en UCI/UCIN en un 49.5% y en piso en un 51.5% de casos. Los hombres a su vez ingresaron a UCI en un 68.1% y a piso en un 31.9% de casos. En ambos casos hubo una diferencia significativa.

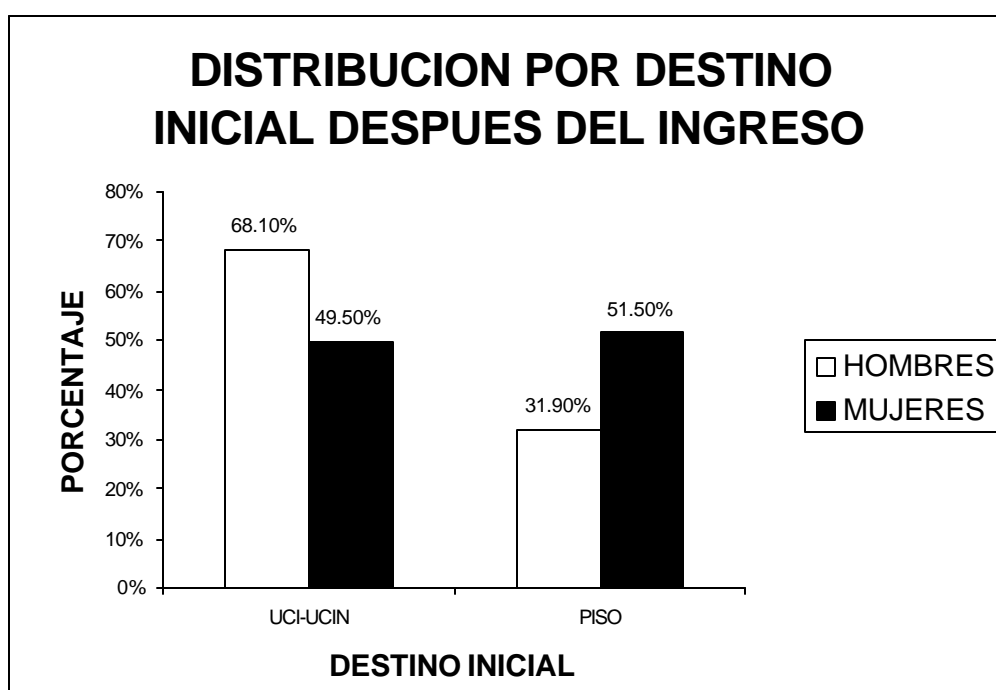


FIGURA 5: Distribución por destino inicial después del ingreso. $P < 0.01$.

VI.6. SÍNTOMA PRINCIPAL:

Tomando en cuenta el principal síntoma consignado en la epicrisis, se encontró que el DTT estaba presente en un 48.5% en las mujeres y un 73.2% de los hombres con una diferencia significativa a favor de los hombres. El DTA fue significativamente más frecuente en las mujeres: 32.7% vs. 12.4% en los hombres. Hubo una diferencia marginal en la presentación de disnea como síntoma inicial (10.9% vs. 5.1%) ($p<0.05$). No se encontró diferencia en la presencia de otros síntomas como mareos, debilidad, palpitaciones ó pérdida de conciencia.

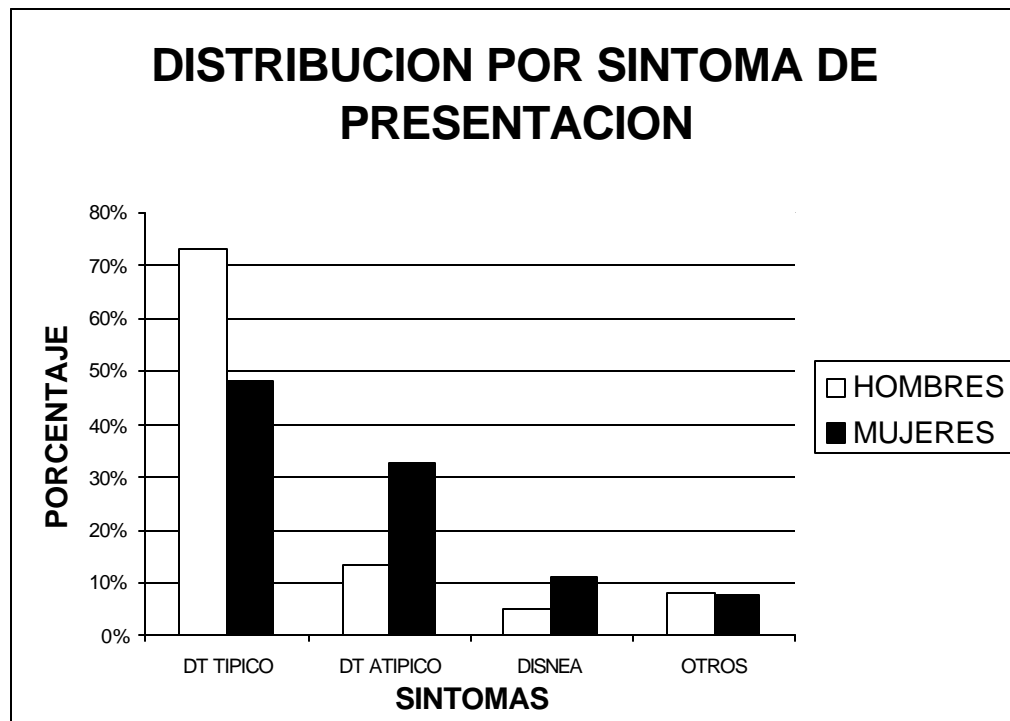


FIGURA 6: Distribución por síntoma de presentación. Mujeres y hombres: DTT: 48.5% vs. 73.2% ($p<0.01$); DTA: 32.7% vs. 13.4% ($p<0.01$); disnea: 10.9% y 5.1% ($p<0.05$) y otros 7.9% vs. 8.3% ($p>0.1$).

VI.7. TIEMPO DE INICIO DE SÍNTOMAS:

Se registró el tiempo desde la aparición de los síntomas hasta la llegada al hospital, según como constaba en la epicrisis, en horas. Se obtuvo para las mujeres una mediana de 11 horas y para los hombres una mediana de 4 horas; con un valor de $p < 0.001$.

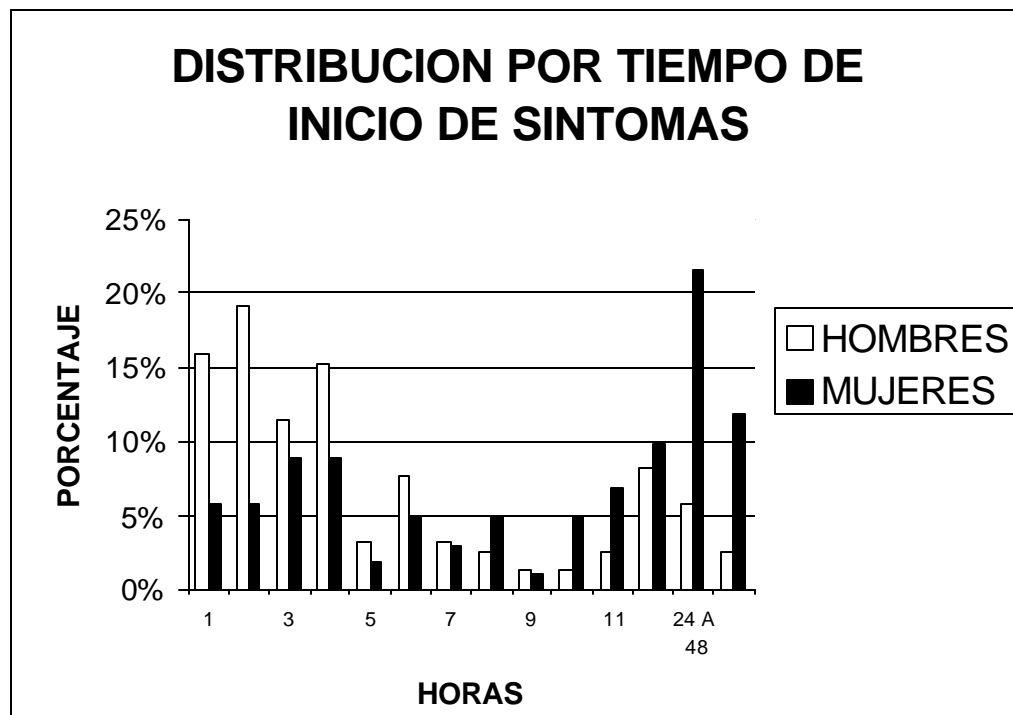


FIGURA 7: Distribución por tiempo de inicio de síntomas. Se observa una distribución no normal con una mediana para las mujeres de 11 y para los hombres de 4 horas. $P < 0.001$

VI.8. TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA.

Al hacer el análisis por tiempo de estancia hospitalaria, se tomo en cuenta los días que el paciente permaneció en el hospital desde su ingreso a emergencia ó consultorio, hasta su alta hospitalaria. Se obtuvo para las mujeres una media de 8.2 +/- 3 días y para los hombres 7.4 +/-2.6 días. $P<0.001$.

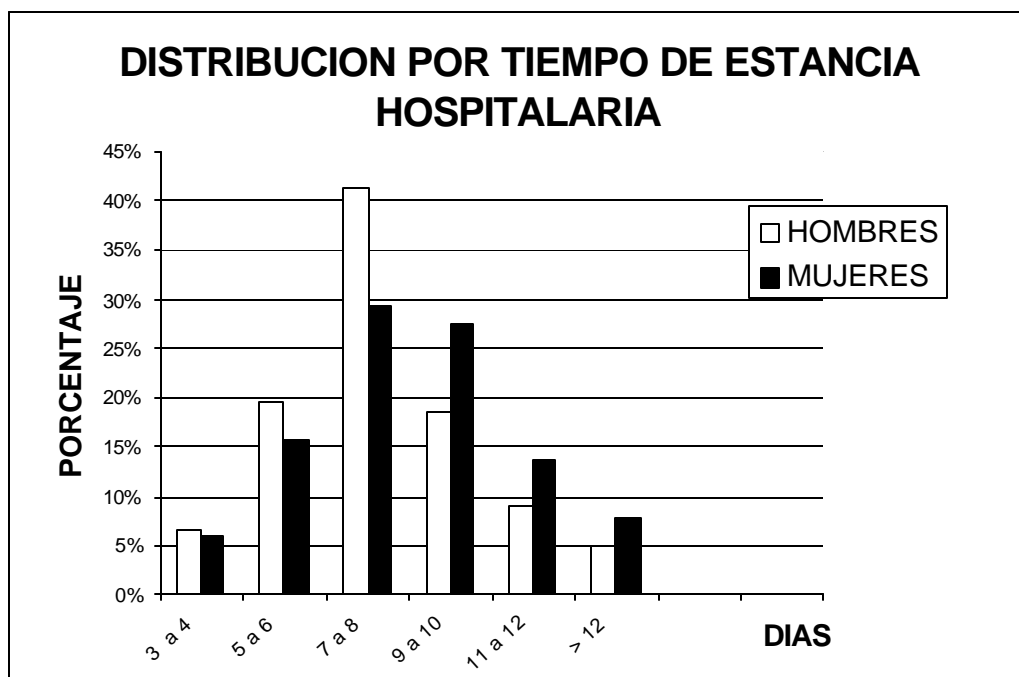


FIGURA 8. Distribución por tiempo de estancia hospitalaria. Se obtuvo una distribución normal con una diferencia estadísticamente significativa entre medias.

VI.9. COMPLICACIONES:

Se registraron un total de 62 pacientes que las presentaron durante su estancia hospitalaria. Un 10.9% de las pacientes del sexo femenino y un 12.7% de los pacientes varones, sin diferencia estadística entre ambos grupos. La angina recurrente y la hemorragia digestiva alta (HDA) fueron las complicaciones más frecuentemente registradas.

COMPLICACION	MUJERES (n=22)	HOMBRES (n= 40)
ANGINA RECURRENTE (%)	12 (54%)	24 (60%)
HDA (%)	8 (36%)	12 (30%)
OTROS* (%)	2 (10%)	4 (10%)

(*): Neumonía intra hospitalaria, insuficiencia renal aguda, ictericia.

VII. DISCUSIÓN.

La enfermedad coronaria en la mujer tiene un substrato fisiopatológico que difiere significativamente del hombre, hay varios reportes en la literatura acerca de los fenómenos que llevan al síndrome coronario agudo en la mujer. Se presenta en ellas más fenómenos vaso espásticos micovasculares¹ y más accidentes de placa de tipo fisura que ruptura. Además el estudio WISE, encontró que la mitad de las mujeres con SCA y coronarias normales a la angiografía tenían disfunción endotelial, dependiente sobretudo de la edad posmenopáusica, más incluso que de la presencia de factores de riesgo coronario².

En el presente trabajo encontramos que la edad de los pacientes que ingresaron con el diagnóstico de ECA variaba significativamente entre hombres y mujeres, siendo mayor para las mujeres. Este hallazgo está de acuerdo a la literatura conocida, sobretudo a los reportes de los registros de pacientes con infarto de miocardio^{3,4}.

Respecto al diagnóstico específico, encontramos que hubo una mayor prevalencia de IMA STE en la población masculina y , a su vez una predominancia de los casos de AI entre las mujeres respecto a los hombres; siendo las cifras de IMA nSTE bastante semejantes. La distribución intra sexos de los tres diagnósticos fue muy semejante a la reportada en el estudio GUSTO IIb³.

Cuando se consideran nuestros resultados respecto a la prevalencia de los factores de riesgo, encontramos que la hipertensión arterial y la diabetes fueron más frecuentes en el grupo femenino. Echánove⁵, señala que la HTA, la DM y la dislipidemia se presentaron con más frecuencia en su grupo de estudio de pacientes de sexo femenino con infarto agudo de miocardio, el mismo hecho se señala en el estudio

GUSTO IIb. La presencia de DM es un predictor de riesgo más importante en mujeres que en hombres⁶.

A diferencia de estos nosotros no encontramos una diferencia significativa en la prevalencia de dislipidemia, solo una tendencia a una mayor presencia de este diagnóstico en las mujeres. Quizás esto se deba a la menor población de nuestro estudio comparado con los estudios mencionados. Para el diagnóstico de dislipidemia se consideró al alteración en el colesterol total, el colesterol LDL, HDL ó la elevación de triglicéridos. La literatura reporta que en las mujeres la disminución de colesterol HDL y el aumento de los TG son más predictivos de enfermedad coronaria que en el hombre. Ya en 1997 la lectura de Elizabeth Barret-Connor⁷ mostraba que los niveles de colesterol total y LDL pueden jugar un rol central en la diferencia Inter. sexos de la incidencia de enfermedad cardiovascular.

La prevalencia de tabaquismo fue significativamente mayor en el grupo masculino. El tabaquismo es el predictor de riesgo coronario más importante en mujeres de edad media⁸ (alrededor de 43 años). Sin embargo en los registros de ECA hay una gran concordancia en señalar que los hombres muestran tasas de tabaquismo mayores que las mujeres. De todas maneras está establecido que el tabaquismo es el factor de riesgo independiente más fuertemente relacionado con la enfermedad coronaria en ambos sexos⁹.

La presencia de SM fue investigada de forma separada a sus componentes, utilizándose para su diagnóstico la definición dada por el ATP III, y tomando los datos necesarios de los obtenidos durante la hospitalización. El SM está ligado a la enfermedad coronaria, en hombres¹⁰ y en mujeres¹¹. El SM confiere un mayor riesgo de EC y predice una mayor severidad de ésta¹², en hombres y en mujeres, sin

diferencia. Nuestros resultados están de acuerdo a estos reportes, encontrando una prevalencia alta de SM: 51.6% en hombres y 56.4% en mujeres.

La cuantificación del escore de riesgo coronario se hizo de acuerdo a las tablas de riesgo coronario a 10 años de la ATP III. Se tomaron los datos consignados en la epicrisis, que fueron a su vez en el caso de los valores de colesterol total y HDL y las cifras de presión arterial, tomados durante la hospitalización. Se evidenció un nivel de riesgo significativamente menor para las mujeres con el diagnóstico de SCA, a pesar de ser en promedio de mayor edad. Un estudio comparativo en Escocia mostró que las mujeres tenían menor cuantificación de riesgo a 10 años, aún en niveles mayores de los mismos factores de riesgo que los hombres y aún tras la menopausia¹³. Tomando en cuenta la incidencia semejante de la enfermedad coronaria en ambos sexos a edad avanzada, estos hallazgos hacen necesario mejorar las herramientas de predicción de riesgo coronario.

El uso de terapia de reemplazo hormonal (TRH) se encontró en un 9.9% entre las mujeres del grupo de estudio. En un estudio español se encontró que la prevalencia de uso de TRH, actual, reciente y remota en una población de más de mil mujeres con IMA, era de 17%¹⁴. Esta discordancia de nuestros resultados respecto a lo reportado en la literatura revisada se podría explicar por el bajo nivel socio económico de la población atendida en el Hospital Carrión del Callao y por un sub-reportaje en las epicrisis revisadas.

El manejo de los pacientes con ECA después de su ingreso varía según el género del paciente, habiéndose demostrado que las mujeres reciben menos tratamiento trombolítico (en casos de IMA STE), tienen menos probabilidades de ser internadas en cuidados intensivos y reciben menos tratamiento invasivo¹⁵; aunque existen reportes contradictorios que no encuentran diferencias en el tratamiento otorgado a los

pacientes con ECA según su género¹⁶. En nuestros resultados abordamos este problema de manera indirecta al comparar el porcentaje de pacientes varones con ECA ingresados en UCIUCIN comparados con las mujeres con igual diagnóstico. Y observamos que el porcentaje de hombres con este indicador de un manejo más apropiado es significativamente mayor (68% vs. 49.5%). En nuestro Hospital no se cuenta con tratamiento revascularizador invasivo.

Otro indicador de la calidad del tratamiento recibido por el paciente es la oportunidad de éste, y se define en gran parte por el tiempo transcurrido desde el inicio del evento coronario, clínicamente determinado por el tiempo de inicio de síntomas, hasta su llegada al establecimiento hospitalario ó al inicio de la terapia de reperfusión¹⁷. Uno de los factores determinantes del retraso en el arribo de los pacientes con ECA es el sexo¹⁸; Nosotros encontramos que el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la llegada del paciente al hospital es significativamente mayor para las mujeres. Adicionalmente a su llegada más tardía, las mujeres se presentan con un considerable porcentaje de sintomatología atípica, 50% ;contra un 27% en el caso de los hombres. Si bien el dolor torácico típico continua siendo el síntoma más frecuente de presentación de la ECA en hombres y mujeres¹⁹.

Otro indicador: el tiempo de estancia hospitalaria, medido en días desde el ingreso del paciente, no fue diferente entre hombres y mujeres. Tampoco hubo diferencias en las complicaciones surgidas durante la hospitalización. Los estudios de Hochman y Vaccarino reportan una mayor tasa de complicaciones en las mujeres, pero estos se refieren sobre todo a complicaciones hemorrágicas tras procedimientos invasivos; que como se señaló, no se realizan en nuestro hospital.

En suma, nuestro estudio mostró que las mujeres que presentaron un evento coronario fueron mayores, presentaron más casos de angina inestable; presentaron

más HTA, diabetes y una tendencia a mayor dislipidemia; eran menos fumadoras y tenían una prevalencia de SM igual que los hombres. A pesar de tener tantos factores de riesgo como el grupo de hombres, su escore de riesgo a 10 años era significativamente menor. Las mujeres presentaron más síntomas atípicos y se presentaron más tarde al hospital, lo que quizás influyó en que recibieran un tratamiento menos agresivo, reflejado en un menor porcentaje de ingresos en UCI. Sin embargo el porcentaje de complicaciones encontrado no difirió significativamente entre ambos géneros.

La ECA tiene características clínicas en la mujer que difieren significativamente del hombre; es necesario conocerlas y tenerlas en cuenta al momento de abordar a una paciente que se presenta a emergencia con síntomas sugestivos de dolencia coronaria y además es necesario educar a la población para que estén concientes de la importancia de la enfermedad arterial coronaria en hombres y mujeres y pongan en práctica las medidas preventivas apropiadas.

VIII. CONCLUSIONES.

1. Existen diferencias significativas en algunas características clínicas entre los hombres y mujeres hospitalizados por ECA en el servicio de cardiología del Hospital Carrión del Callao entre los años 2000 a 2004.
2. La edad de presentación fue mayor en las mujeres; el diagnóstico de ingreso, en las mujeres fue predominantemente AI; el síntoma predominante de presentación en el grupo femenino fue el dolor torácico típico.
3. La hipertensión arterial y diabetes mellitus fueron más frecuentes entre las mujeres, la dislipidemia mostró una tendencia a ser mayor en las mujeres. El grupo femenino presentó menos tabaquismo; y su escore de riesgo global fue menor que los hombres. No hubo diferencias en la presencia de síndrome metabólico.
4. El tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la llegada al hospital fue mayor en las mujeres; las mujeres fueron menos frecuentemente internadas en cuidados intensivos.
5. No se encontraron diferencias en el tiempo de estancia hospitalaria ni en las complicaciones durante la hospitalización.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Morí M. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet* 1998; 351:1165-1169.
2. Lewis JF. Coronary Microvascular Dysfunction is Highly Prevalent in Women With Chest Pain in the Absence of Coronary Artery Disease: Results From the NHLBI WISE Study. *American Heart J.* 141(5): 735-741.
3. Hochman J.S. Sex, Clinical presentation and outcome in patients with acute coronary syndromes. *New Eng J of med.*341: 226-232.
4. Maynard C. Gender differences in the treatment and outcome of acute myocardial infarction: results from the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry. *Arch Intern Med* 1992;152:972-976.
5. Echánove. Características diferenciales y supervivencia del infarto agudo de miocardio en la mujer. *Rev Esp de cardiología* 1997; 50:851-859.
6. Barrett-Connor. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA.* 1991;265:627-631.
7. Elizabeth Barrett-Connor. Sex Differences in Coronary Heart Disease: Why Are Women So Superior? The 1995 Ancel Keys Lecture *Circulation* 95: 256-264.

8. Njolstad, Inger. Smoking, serum lipids, blood pressure and sex differences y myocardial infarction. *Circulation*. 1996;93:450-456.
9. Hansen EF. Cigarette smoking and age at first myocardial infarction and influence of gender. *American J of Cardiology* 1993.71:1439-1444.
10. Lakka H-M. The metabolic syndrome and total and cardiovascular mortality in middle aged men. *JAMA*. 2002; 288: 2709–2716.
11. Marroquín, Oscar. Metabolic Syndrome Modifies the Cardiovascular Risk Associated With Angiographic Coronary Artery Disease in Women: *Circulation*. 109(6):714-721.
12. Solymoss, Bela C. Incidence and clinical characteristics of the metabolic syndrome in patients with coronary artery disease. *Coronary Artery Disease*. 14(3):207-212.
13. Isles CG. Relation between coronary risk and coronary mortality in women of the Renfrew and Paisley survey: comparison with men. *Lancet*. 1992;339:702-706.
14. Varas-Lorenzo C. Hormone replacement therapy and incidence of acute myocardial infarction: a population-based nested case-control study. *Circulation*. 2000; 101: 2572–2578.
15. Clarke KW. Do women with myocardial infarction receive the same treatment as men?. *BMJ* 1994;309:563-566.

16. R A Raine. Gender differences in the management and outcome of patients with acute coronary artery disease. J. Epidemiology. Community Health, October 1, 2002; 56(10): 791 - 797.
17. The GUSTO-I Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993;329:1615-22.
18. Sheffer SD. Time to presentation with AMI in the elderly. Circulation . 102: 2051-2057.
19. Vaccarino, Viola. Typical symptoms are predictive of acute coronary syndromes in women. American Heart Journal. 143(2):283-288.